



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 38/09, 38/31, 9/14, 47/26</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/48517</b> (43) Date de publication internationale: 30 septembre 1999 (30.09.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00667 (22) Date de dépôt international: 22 mars 1999 (22.03.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/03667 25 mars 1998 (25.03.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PELLET, Marc [FR/FR]; Bois de Fayot, F-27160 Condé sur Iton (FR). BISMUTH, Frédéric [FR/FR]; 18, rue des Capucins, F-28100 Dreux (FR). (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (S.C.A.F.), Service Brevets et Marques; 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR PROLONGED PEPTIDE RELEASE AND PREPARATION METHOD (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINÉES A LA LIBÉRATION PROLONGÉE DE PEPTIDES ET LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION (57) Abstract <p>The invention concerns novel solid or semi-solid pharmaceutical compositions comprising a soluble peptide salt capable of jellifying, having a high specific surface area. Said compositions can also comprise an excipient and/or water. Once injected to a patient, the compositions jelly and release the peptide salt for a long time interval not less than 15 days.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques solides ou semi-solides comportant un sel de peptide soluble et gélifiable, lequel présente une surface spécifique élevée. Ces compositions peuvent aussi comprendre un excipient et/ou de l'eau. Une fois injectées à un patient, les compositions de l'invention gélifient et libèrent le sel de peptide sur une durée prolongée au moins égale à 15 jours.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA LIBERATION PROLONGEE DE  
PEPTIDES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

L'invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à la libération prolongée de peptides et leur procédé de préparation.

5 Il avait déjà été décrit dans le brevet américain 5,595,760 des compositions pharmaceutiques solides et semi-solides destinées à la libération prolongée de peptides composées d'un sel hydrosoluble et gélifiable de peptide associé éventuellement à un excipient monomère adapté. Après administration à un patient, ces compositions gélifient et permettent une libération prolongée sur une période d'au moins trois jours.

10 Ces compositions apportaient un avantage considérable par rapport à l'art antérieur au niveau de leur simplicité de fabrication et d'utilisation.

La demanderesse vient de découvrir de façon inattendue qu'on pouvait obtenir des compositions perfectionnées qui, tout en utilisant le même principe, permettent d'obtenir une libération plus lente que les compositions classiques, et pouvant dans certains cas  
15 atteindre un, deux, trois mois ou plus. En particulier, le pic initial (ou "burst" en anglais) est réduit.

De plus, les compositions de l'invention sont plus faciles à préparer. Notamment, le temps de broyage du peptide et la force nécessaire pour le malaxage peuvent être largement réduits. Les compositions de l'invention présentent également des  
20 caractéristiques plus homogènes.

Outre les avantages précédemment mentionnés, certaines de ces compositions présentent l'avantage, à quantité de peptide égale, de nécessiter une force d'injection moindre et offrent donc un meilleur confort d'utilisation. Ceci permet donc d'utiliser des seringues ayant des aiguilles de diamètre inférieur à celui qui serait nécessaire pour les compositions  
25 équivalentes de l'art antérieur.

On constate par ailleurs que ces compositions donnent de très bons résultats lors des tests *in vivo* et que les écarts expérimentaux individuels sont réduits, ce qui permettra de traiter efficacement une plus grande proportion de patients.

Tous ces avantages sont obtenus en donnant au peptide une surface spécifique plus élevée que dans les compositions non matricielles (gélifiables) connues de l'homme du métier et décrites dans le brevet américain 5,595,760. Les compositions gélifiables selon l'invention utilisent de préférence des peptides dont la surface spécifique a été portée à au moins 4 m<sup>2</sup>/g, et plus préférentiellement à 8 m<sup>2</sup>/g ou plus, cette caractéristique leur conférant un profil de libération plus lent et régulier. Les compositions selon l'invention sont obtenues en utilisant un procédé de lyophilisation particulier comprenant une phase de congélation-éclair d'une solution du peptide, procédé qui sera décrit plus loin.

L'invention concerne donc tout d'abord une composition pharmaceutique solide ou semi-solide comprenant un sel soluble et gélifiable de peptide associé éventuellement à un excipient adapté, ladite composition pharmaceutique étant caractérisée en ce que le sel de peptide possède une surface spécifique élevée et en ce qu'une fois injectée à un patient elle forme au contact des matières corporelles un gel chez ce patient, ledit gel étant capable de relarguer le peptide sur une durée prolongée et au moins égale à 15 jours.

Par surface spécifique élevée, on entend une surface spécifique supérieure à celle qui serait obtenue par une lyophilisation mettant en œuvre une congélation lente d'une solution d'un sel de peptide. Par congélation lente, on entend une congélation n'étant pas une congélation éclair telle que décrite plus loin ou dans la demande de brevet PCT WO 98/47489.

De préférence, le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à 8 m<sup>2</sup>/g. et en ce qu'une fois injectée à un patient elle forme au contact des matières corporelles un gel chez ce patient, ledit gel étant capable de relarguer le peptide sur une durée prolongée et au moins égale à 15 jours.

L'invention concerne donc de préférence une composition pharmaceutique solide ou semi-solide comprenant un sel soluble et gélifiable de peptide associé éventuellement à un excipient adapté, ladite composition pharmaceutique étant caractérisée en ce que le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à 4 ou 5 m<sup>2</sup>/g, et plus préférentiellement à 8 m<sup>2</sup>/g et en ce qu'une fois injectée à un patient elle forme au contact des matières corporelles un gel chez ce patient, ledit gel étant capable de relarguer le peptide sur une durée prolongée et au moins égale à 15 jours.

Par peptide, on entend aussi bien peptide que protéine. On pourra notamment choisir les sels de peptides utilisables pour l'invention dans un groupe composé des sels des substances suivantes : la triptoréline, le lanréotide, l'octréotide (tel que décrit par exemple dans le brevet européen EP 29 579), un composé ayant une activité LH-RH tel que la triptoréline, la goséréline, la leuproréline, la buséréline, un antagoniste de LH-RH, un

antagoniste de GPIIb/IIIa, un composé ayant une activité similaire à un antagoniste de GPIIb/IIIa, l'érythropoïétine (EPO) ou un de ses analogues, les différents interférons  $\alpha$ , l'interféron  $\beta$  ou  $\gamma$ , la somatostatine, un dérivé de la somatostatine tel que décrit dans le brevet européen EP 215 171, un analogue de la somatostatine tel que décrit dans le  
5 brevet américain US 5,552,520 (ce brevet comporte lui-même une liste d'autres brevets décrivant des analogues de la somatostatine qui sont incorporés par référence à la présente demande), l'insuline, une hormone de croissance (GH), un facteur libérateur d'hormone de croissance (GRF), un peptide libérateur d'hormone de croissance (GHRP), un facteur de croissance épidermique (EGF), une hormone mélanocyte-stimulante (MSH), une  
10 hormone libératrice de thyrotropine (TRH) ou un de ses dérivés, une hormone stimulant la thyroïde (TSH), une hormone lutéinisante (LH), une hormone stimulant les follicules (FSH), une hormone parathyroïdienne (PTH) ou un de ses dérivés, un hydrochlorure de lysozyme, un peptide relié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrp), un fragment de peptide à N terminal (position 1—>34) de l'hormone PTH humaine, la vasopressine ou  
15 un de ses dérivés, l'oxytocine, la calcitonine, un dérivé de la calcitonine ayant une activité similaire à celle de la calcitonine, un peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), le glucagon, un peptide similaire au glucagon (GLP), la gastrine, un peptide libérateur de gastrine (GRP), la sécrétine, la pancréozymine, la cholécystokinine, l'angiotensine, le lactogène du placenta humain, la gonadotropine chorionique humaine (HCG),  
20 l'enképhaline, un dérivé de l'enképhaline, le facteur stimulateur de colonies (CSF), l'endorphine, la kyotorphine, les interleukines, par exemple l'Interleukine 2, la tuftsin, la thymopoiétine, la thymosthymline, le facteur thymique humoral (THF), le facteur thymique sérique (FTS), un dérivé du facteur thymique sérique (FTS), la thymosine, le facteur thymique X, le facteur de nécrose tumorale (TNF), la motiline, la bombésine ou  
25 un de ses dérivés tels que décrits dans le brevet américain US 5,552,520 (ce brevet comporte lui-même une liste d'autres brevets décrivant des dérivés de la bombésine qui sont incorporés par référence à la présente demande), la prolactine, la neurotensine, la dynorphine, la caeruleine, la substance P, l'urokinase, l'asparaginase, la bradykinine, la kallikréine, le facteur de croissance nerveuse, un facteur de coagulation sanguine, la  
30 polymixine B, la colistine, la gramicidine, la bacitracine, un peptide stimulant la synthèse protéique, un antagoniste de l'endothéline ou un de ses dérivés, un polypeptide intestinal vasoactif (VIP), l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) ou un de ses fragments, un facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), une protéine morphogénétique osseuse (BMP), un polypeptide activant l'adénylatecyclase pituitaire (PACAP), le  
35 neuropeptide Y (NPY), le peptide YY (PYY), un polypeptide inhibiteur gastrique (GIP). Tout sel hydrosoluble de peptide ou de protéine pourra également être utilisé par l'homme du métier s'il le juge utile.

De préférence, le sel de peptide utilisé pour l'invention sera choisi dans un groupe comprenant des sels de la somatostatine ou de ses analogues, en particulier l'acétate de lanréotide ou l'acétate d'octréotide, des sels de la triptoréline, en particulier l'acétate de triptoréline, des sels de la calcitonine ou de ses analogues, des sels d'analogues de l'hormone LH-RH, des sels des hormones GH, GRF, PTH ou du peptide PTHrp, et des analogues de ces derniers.

Les sels du peptide utilisables pour l'invention sont de préférence des sels pharmaceutiquement acceptables d'acides organiques, tels que ceux des acides acétique, lactique, malique, ascorbique, succinique, benzoïque, méthanesulfonique ou toluènesulfonique, ou encore des sels pharmaceutiquement acceptables d'acides inorganiques, tels que ceux des acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique ou phosphorique. Ils pourront en particulier être des acétates dudit peptide. La solubilité du sel du peptide doit toutefois être assez importante pour permettre la congélation du sel de peptide avec une faible quantité de solvant.

De préférence, la surface spécifique du sel de peptide sera au moins égale à 4 ou 5 m<sup>2</sup>/g. Plus préférentiellement, le sel de peptide aura une surface spécifique au moins égale à 10 ou 15 m<sup>2</sup>/g. Tout préférentiellement, le sel de peptide aura une surface spécifique au moins égale à 20 m<sup>2</sup>/g, voire 30 m<sup>2</sup>/g. Ces surfaces spécifiques peuvent être obtenues en utilisant les procédés décrits plus loin ou dans la demande PCT WO 98/47489.

Ladite composition solide ou semi-solide pourra comprendre de 0 à 30 % d'un excipient. Des excipients utilisables pour l'invention sont des excipients pharmaceutiquement acceptables facilitant la préparation des compositions de l'invention et/ou leur administration. Les excipients choisis devront être hydrosolubles et biodégradables au contact des matières corporelles. Il pourra notamment s'agir de polyalcools tel que le mannitol et le sorbitol, de sucres tels que le glucose et le lactose, de surfactants, de solvants organiques ou de polysaccharides. Toutefois, ces excipients ne seront pas des polymères matriciels, comme par exemple des polymères de type PLGA.

Pour préparer les compositions pharmaceutiques de l'invention, on utilisera un procédé caractérisé en ce qu'il comprend une étape de lyophilisation comprenant une trempe rapide d'une solution diluée du sel de peptide dans un milieu de température inférieure à -50 °C.

Par trempe rapide, il faut entendre une mise en contact avec un milieu à basse température provoquant une congélation instantanée de la solution de substance hydrosoluble.

Par solution diluée du sel de peptide, on entend une solution ayant une concentration dudit sel de peptide inférieure à la moitié de la concentration de saturation, et de

préférence inférieure à un quart de ladite concentration de saturation lorsque celle-ci est au moins égale à 200 g/l. Ce procédé permet d'obtenir un sel de peptide présentant une surface spécifique élevée.

5 Pour la lyophilisation, on pourra par exemple congeler la solution dans un plateau baignant dans un bac d'azote liquide, avant de procéder à la lyophilisation proprement dite.

De préférence, la trempe rapide sera réalisée en versant une solution diluée du sel de peptide sur une plaque métallique à très basse température. La température de la plaque sera de préférence inférieure à -70 °C, et plus préférentiellement inférieure à -80 °C, 10 voire -120 °C. Cette trempe permet d'obtenir un sel de peptide possédant une surface spécifique très élevée telle que décrite précédemment.

Plus préférentiellement, afin d'obtenir une surface spécifique maximale, la trempe rapide de la solution sera précédée d'une micronisation de la solution de substance active.

15 Si une surface spécifique supérieure à 10 m<sup>2</sup>/g est nécessaire, il sera préférable de recourir au procédé incluant une étape de micronisation. De préférence, la surface spécifique obtenue pour la substance active après lyophilisation sera supérieure à 15 m<sup>2</sup>/g. Encore plus préférentiellement, cette surface spécifique sera supérieure à 20 m<sup>2</sup>/g, voire 30 m<sup>2</sup>/g. Les surfaces spécifiques élevées seront particulièrement utiles car la force nécessaire à l'injection sera plus faible et le diamètre de l'aiguille utilisée pour 20 l'injection pourra être moins important.

Par exemple, pour obtenir une surface spécifique très élevée, on pourra choisir d'atomiser la solution en la pulvérisant à travers un atomiseur sur une plaque à très basse température. La température de la plaque sera inférieure à -50 °C, de préférence inférieure à -70 °C, et plus préférentiellement encore inférieure à -80 °C, voire -120 °C. Cette 25 température pourra être atteinte par exemple en faisant tremper la plaque métallique dans un milieu à très basse température comme par exemple de l'azote liquide. Selon une variante préférée de l'invention, la plaque métallique est creuse et la solution est pulvérisée à l'aide d'un atomiseur à l'intérieur de ladite plaque.

D'autres techniques de congélation sont envisageables pour obtenir une surface 30 spécifique très importante, par exemple l'atomisation de la solution de substance active dans un bain de non-solvant du sel de peptide préalablement réfrigéré. Comme non-solvant, on préférera un gaz liquéfié comme par exemple l'azote liquide.

Une autre possibilité est de congeler la solution de sel de peptide sur un plateau tournant réfrigéré ("drum-freezing"). Comme indiqué précédemment, cette congélation sera de préférence précédée d'une micronisation de la solution de sel de peptide.

5 La surface spécifique de la substance active est un facteur favorable pour obtenir une libération sur une période prolongée. En effet, des particules d'un sel de peptide de même taille mais de surfaces spécifiques différentes donneront des résultats tout à fait différents.

Pour faire varier les surfaces spécifiques obtenues, on pourra faire varier les conditions de congélation de la solution de substance active en jouant sur différents paramètres tels que par exemple la vitesse de congélation ou la concentration de la solution.

10 La lyophilisation se fera dans des conditions classiques et connues de l'homme du métier. A l'issue de la lyophilisation, le sel de peptide est incorporé, éventuellement avec un excipient, dans une composition pharmaceutique solide ou semi-solide telle que décrite précédemment. Cette composition solide ou semi-solide peut être mélangée avec de l'eau comme décrit dans le brevet américain 5,595,760, en tenant notamment compte du fait  
15 que l'eau peut être présente en une quantité inférieure à 50 % de la quantité nécessaire pour dissoudre entièrement le sel de peptide, ladite quantité devant en outre être adaptée pour donner une consistance semi-solide à ladite composition.

De préférence, lorsque c'est possible, la quantité d'eau ajoutée sera inférieure à 30 %, et plus préférentiellement inférieure à 10 % de la quantité nécessaire pour dissoudre  
20 entièrement le sel de peptide.

La proportion de peptide dans les compositions selon l'invention sera déterminée par la durée de libération que l'on souhaite obtenir. Mais elle ne saura excéder une valeur maximale qui correspond à la concentration limite pour pouvoir injecter la composition solide ou semi-solide avec une seringue disposant d'une aiguille d'un diamètre usuel. On  
25 pourra faire varier la surface spécifique du peptide afin d'élever ladite concentration limite si besoin est ; plus la surface spécifique du peptide sera élevée, moins la force d'injection sera importante, ce qui permettra de réduire le diamètre de l'aiguille nécessaire pour l'injection.

Par exemple, pour de l'acétate de lanréotide d'une surface spécifique élevée (par exemple au moins égale à 4 m<sup>2</sup>/g) obtenue par un procédé de lyophilisation comprenant une étape de congélation éclair, on pourra utiliser des compositions semi-solides possédant des concentrations comportant 25 ou 30 % en poids d'acétate de lanréotide dans l'eau (soit 20,5 ou 24,6 % en poids de lanréotide pur). De telles compositions pourront aisément être injectées avec des aiguilles d'un diamètre interne de l'ordre de 1 mm et d'une  
35 longueur de l'ordre de 32 mm.



De préférence, les compositions de l'invention à base d'acétate de lanréotide comprendront de 20 à 35 %, et plus préférentiellement de 25 à 30 % en poids d'acétate de lanréotide.

5 Le malaxage de la composition solide et de l'eau pour donner des compositions semi-solides est de préférence effectué dans un dispositif constitué de deux seringues reliées entre elles. Par exemple, le sel de peptide est introduit dans l'une des seringues et conditionné sous vide, l'eau est introduite dans l'autre seringue, et le mélange est homogénéisé par va-et-vient des deux pistons. A cet effet, l'homme du métier pourra aussi utilement consulter la demande de brevet PCT WO 97/46202.

10 Comme indiqué ci-dessus, les compositions semi-solides selon l'invention trouvent leur usage de préférence dans le domaine pharmaceutique. Les compositions selon l'invention pourront être injectées à un patient, par exemple en utilisant les dispositifs décrits dans le brevet américain 5,595,760.

15 Une fois injectées à un patient, les compositions semi-solides selon l'invention forment au contact des matières corporelles un gel chez ce patient, ledit gel étant capable de relarguer le peptide sur une durée prolongée et au moins égale à 15 jours. De préférence, la durée du relargage sera au moins égale à 1 mois, et plus préférentiellement à 2, voire 3 mois.

20 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

25 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## **EXEMPLES :**

### **Méthodes :**

#### **Mesure de la surface spécifique**

Pour tous les exemples qui suivent, la surface spécifique du sel de peptide a été  
5 déterminée par la méthode dite méthode B.E.T. (absorption d'une monocouche d'azote  
sur la substance active), méthode bien connue de l'homme du métier.

#### **Malaxage du peptide et de l'eau**

Pour tous les exemples qui suivent, le sel de peptide et l'eau sont malaxés dans un  
dispositif constitué de deux seringues de 50 ml reliées entre elles. Le sel de peptide est  
10 introduit dans l'une des seringues et conditionné sous vide, l'eau est introduite dans  
l'autre seringue, et le mélange est homogénéisé par va-et-vient des deux pistons.

### **Exemple 1 :**

De l'acétate de lanréotide de surface spécifique  $0,61 \text{ m}^2/\text{g}$  est mis en solution dans de  
l'eau à une concentration de  $30 \text{ g/l}$  et est congelé en versant la solution aqueuse obtenue  
15 dans un plateau métallique creux refroidi à l'extérieur par de l'azote liquide. Le sel de  
peptide est ainsi congelé. On procède ensuite à la lyophilisation et récupère de l'acétate de  
lanréotide de surface spécifique  $5,41 \text{ m}^2/\text{g}$ .

3 g d'acétate de lanréotide ainsi obtenu sont mélangés avec  $6,927 \text{ ml}$  d'eau pour donner  
une pâte semi-solide. Le mélange est ensuite malaxé comme indiqué plus haut pour  
20 donner  $10,927 \text{ g}$  d'une composition semi-solide homogène et compacte. Cette  
composition est directement utilisable pour une injection au sujet à traiter.

### **Exemple 2 :**

$9,0 \text{ g}$  d'acétate de lanréotide de surface spécifique  $1,73 \text{ m}^2/\text{g}$  sont dissous dans  $300 \text{ ml}$   
d'eau. Cette solution est ensuite pulvérisée à l'aide d'un atomiseur dans un plateau  
25 métallique creux dont le fond trempe dans de l'azote liquide. Le sel de peptide est ainsi  
congelé. On procède ensuite à la lyophilisation et récupère  $8,7 \text{ g}$  d'acétate de lanréotide de  
surface spécifique  $28,2 \text{ m}^2/\text{g}$ .

3 g d'acétate de lanréotide ainsi obtenu sont mélangés avec  $7,183 \text{ ml}$  d'eau pour donner  
une pâte semi-solide. Le mélange est ensuite malaxé comme indiqué plus haut pour  
30 donner  $10,183 \text{ g}$  d'une composition semi-solide homogène et compacte. Cette  
composition est directement utilisable pour une injection au sujet à traiter.

**Exemples 3 et 4 :**

Le même protocole est utilisé pour ces deux exemples :

5 g d'acétate de lanréotide sont dissous dans de l'eau stérile pour donner la concentration choisie à la solution. Cette solution est atomisée à l'aide d'un pulvérisateur de 500 ml, dont le jet est réglé de façon à obtenir les gouttelettes les plus fines possibles. Les gouttelettes obtenues sont projetées dans un plateau dont le fond trempe dans l'azote liquide. Deux sondes de température sont préalablement introduites dans le plateau afin de suivre l'évolution de la température du produit.

Une fois le produit congelé, le plateau est introduit dans le lyophilisateur dont la plaque est à environ  $-54^{\circ}\text{C}$ .

On laisse s'équilibrer la température des produits et de la plaque pendant 1 heure. Puis on passe à la phase de sublimation (la température de la plaque est alors fixée à  $20^{\circ}\text{C}$  et la pression dans la cuve à  $100\text{ }\mu\text{bar}$ ). Cette phase dure environ 30 heures. La température finale moyenne du produit est environ  $13^{\circ}\text{C}$ . La dessiccation secondaire qui suit (pression dans la cuve portée à  $50\text{ }\mu\text{bar}$ ) dure environ 24 heures. La température finale moyenne du produit est de  $20^{\circ}\text{C}$ .

Les caractéristiques des réactifs engagés et des produits obtenus sont résumés dans le tableau ci-après :

Caractéristiques	Exemple 3	Exemple 4
Masse d'acétate de lanréotide engagée (g)	5,00	5,00
Concentration de la solution (g/l)	30	10
Masse d'acétate de lanréotide récupérée	4,54	4,10
Surface spécifique obtenue ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	36	43

20 Comme l'acétate de lanréotide des exemples 1 et 2, l'acétate de lanréotide des exemples 3 et 4 peut être incorporé à des compositions pharmaceutiques semi-solides par simple mélange avec une quantité d'eau adaptée.

## Etude des propriétés de compositions selon l'invention

Trois tests ont été réalisés. Le premier porte sur la force nécessaire à l'injection d'une dose de composition obtenue selon l'exemple 2, le second sur le profil de libération in vitro de la même composition et le troisième sur le profil de libération chez le chien des compositions des exemples 1 et 2 par rapport à celui obtenu pour une composition analogue mais avec un peptide de faible surface spécifique.

### Référence

Afin de servir de référence pour la mesure de la force de libération et le test in vitro, une composition réalisée selon le protocole suivant a été choisie :

De l'acétate de lanréotide est mis en solution dans de l'eau pour donner une solution de concentration 30 g/l, laquelle est versée dans un plateau creux préalablement plongé dans de l'azote liquide. L'acétate de lanréotide ainsi congelé est ensuite lyophilisé et incorporé dans une composition solide comme décrit dans l'exemple 2 ci-dessus, 6,817 ml d'eau étant ajoutés à 3 g d'acétate de lanréotide pour donner 9,817 g de composition semi-solide.

### Mesure de la force nécessaire à l'injection

On mesure à l'aide d'un dynamomètre la force à appliquer sur le piston de la seringue pour le faire progresser par rapport au déplacement du piston (quantité de composition semi-solide injectée : environ 280 mg ; tout comme l'exemple 2, la référence contient environ 0,25 mg d'acétate de lanréotide par mg de composition semi-solide). En exprimant le déplacement du piston en mm en fonction de la force appliquée en N, on obtient un profil triphasique, duquel sont tirées 8 valeurs remarquables servant à calculer une valeur moyenne pour la force nécessaire à l'injection. La valeur retenue pour chaque test est la moyenne de 5 mesures effectuées sur la même composition.

### Profil de libération in vitro

Afin d'obtenir des résultats significatifs, chaque composition testée est répartie en 6 échantillons, et la valeur retenue est la moyenne obtenue sur les 6 essais.

Dans chaque cas, la composition semi-solide à tester est placée dans un tube de dialyse cylindrique équipé d'une membrane synthétique semi-perméable. Les deux extrémités du tube sont fermées. Ce tube est placé dans 20 ml de solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, la température étant fixée à 37 °C. Le milieu est agité (agitateur magnétique).

Une demi-heure, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 24 h, 48 h et 72 h après le début du test, des prélèvements de la solution de NaCl sont effectués et la teneur en lanréotide est déterminée par dosage UV (longueur d'onde : 280 nm).

- 5 A la fin du test (après 96 h pour la référence), la partie rémanente du peptide contenue dans le tube de dialyse est dosée afin d'exprimer les résultats en proportion de peptide libérée par rapport à la quantité totale initiale.

### Résultats

Les résultats obtenus sont reproduits dans le tableau I ci-après :

Paramètres mesurés	Référence	Exemple 2
Quantité de lanréotide dans 1 mg de gel (en mg)	0,252	0,250
Surface spécifique de l'acétate de lanréotide incorporé (m <sup>2</sup> /g)	3,64	28,6
Force nécessaire à l'injection (N)	41,0	27,3
Proportion dissoute après 0,5 h	1,5	1,0
Proportion dissoute après 1 h	2,7	2,1
Proportion dissoute après 2 h	5,1	4,0
Proportion dissoute après 3 h	7,2	6,1
Proportion dissoute après 4 h	9,5	8,0
Proportion dissoute après 24 h	39,3	29,9
Proportion dissoute après 48 h	62,6	38,8
Proportion dissoute après 72 h	77,5	44,7
Proportion dissoute après 96 h	88,4	50,3

**Tableau I**

Des mesures supplémentaires ont été effectuées pour l'exemple 2 et montrent des proportions dissoutes de 57,7 % après 144 h, 66,8 % après 216 h et 77,7 % après 334 h.

On constate donc que la composition de l'exemple 2, qui se différencie de la composition de référence par sa surface spécifique presque 10 fois plus élevée, libère le peptide de façon nettement plus lente que la composition de référence. Par ailleurs, la composition de l'exemple 2 nécessite une force d'injection moindre que la composition de référence.

### Profil de libération in vivo chez le chien

La composition de référence pour ce test comporte 30 % en poids d'acétate de lanréotide de surface spécifique 0,8 m<sup>2</sup>/g (obtenu par un procédé de lyophilisation mettant en oeuvre une congélation lente), le reste de la composition consistant en de l'eau. La concentration en lanréotide pur de la composition de référence et de la composition de l'exemple 2 est donc de 246 mg par gramme de composition.

Les tests sont effectués sur deux lots de 6 chiens Beagles, chacun des chiens recevant une injection intramusculaire de 60 mg de composition de référence ou de composition de l'exemple 2.

### Résultats

Les concentrations plasmatiques mesurées pour les exemples 1 et 2 (exprimées en ng/ml) sont reportées respectivement dans le tableau II ci-après :

Temps	Moyenne		
	Réf.		Ex. 2
0	0,000	0,000	0,000
0,083 h	4,909	4,365	3,642
0,25 h	20,930	11,348	14,591
0,5 h	32,215	22,711	17,637
1 h	43,215	26,863	24,847
2 h	45,208	32,831	29,262
4 h	44,129	30,112	29,696
8 h	58,362	30,218	26,713
12 h	48,041	20,831	18,235

1 jour	29,462	20,771	16,977
2 jours	13,677	7,731	13,105
3 jours	9,974	8,000	12,248
4 jours	6,683	6,716	6,520
8 jours	3,583	2,564	3,179
11 jours	3,225	2,305	2,513
15 jours	1,786	2,280	2,075
18 jours	1,305	2,553	1,481
22 jours	1,329	2,317	1,097
25 jours	1,182	1,582	1,605
29 jours	1,024	0,983	0,951
32 jours	0,685	0,696	0,924
36 jours	0,362	0,486	0,714
39 jours	0,194	0,521	0,792
43 jours	0,217	0,443	0,715
46 jours	0,189	0,332	0,768
50 jours	0,153	0,337	0,511
53 jours	0,148	0,297	0,513
57 jours	0,150	0,228	0,466
60 jours	0,131	0,254	0,411
65 jours	0,094	0,191	0,281
72 jours	0,093	0,120	0,312
79 jours	0,044	0,147	0,157
86 jours	0,063	0,068	0,200
93 jours	0,050	0,072	0,167
100 jours	0,046	0,052	0,137
107 jours	0,000	0,064	0,107
114 jours	0,000	0,057	0,062
122 jours	0,000	0,034	0,067
128 jours	0,000	0,030	0,048
135 jours	0,000	-	0,000

**Tableau II**

Ces tests in vivo confirment que le pic initial (ou "burst" en anglais) est considérablement réduit pour les compositions de l'exemple 1 et de l'exemple 2 par rapport à une composition analogue comportant un peptide de surface spécifique plus faible. De plus, la

libération devient trop faible après 60 jours pour la composition de référence alors qu'elle est suffisante pour assurer un taux plasmatique supérieur à 0,1 ng/ml pendant au moins 79 jours pour la composition de l'exemple 1 et au moins 107 jours pour la composition de l'exemple 2.



## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide ou semi-solide comprenant un sel hydrosoluble et gélifiable de peptide associé éventuellement à un excipient adapté, ladite composition pharmaceutique étant caractérisée en ce que le sel de peptide possède  
5 une surface spécifique élevée et en ce qu'une fois injectée à un patient elle forme au contact des matières corporelles un gel chez ce patient, ledit gel étant capable de relarguer le peptide sur une durée prolongée et au moins égale à 15 jours.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le gel obtenu chez le patient est capable de relarguer le peptide sur une durée au moins  
10 égale à 1 mois.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le gel obtenu chez le patient est capable de relarguer le peptide sur une durée au moins égale à 2 mois, et de préférence au moins égale à 3 mois.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en  
15 ce que le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à  $4 \text{ m}^2/\text{g}$ , et de préférence au moins égale à  $8 \text{ m}^2/\text{g}$ .
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à  $10 \text{ m}^2/\text{g}$ , et de préférence au moins égale à  $15 \text{ m}^2/\text{g}$ .
- 20 6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 5, caractérisée en ce que le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à  $20 \text{ m}^2/\text{g}$ .
7. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 6, caractérisée en ce que le sel de peptide possède une surface spécifique au moins égale à  $30 \text{ m}^2/\text{g}$ .
8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en  
25 ce qu'un excipient est présent dans une proportion inférieure ou égale à 30 %.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'excipient est choisi parmi un groupe de composés comprenant des polyalcools tel que le mannitol et le sorbitol, des sucres tels que le glucose et le lactose, des surfactants, des solvants organiques et des polysaccharides.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de l'eau en une quantité inférieure à 50 % de la quantité nécessaire pour dissoudre entièrement le sel de peptide et adaptée pour donner une consistance semi-solide à ladite composition.
- 5 11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel de peptide est choisi parmi les sels des substances suivantes : la triptoréline, le lanréotide, l'octréotide, un composé ayant une activité LH-RH tel que la triptoréline, la goséréline, la leuproréline, la buséréline, un antagoniste de LH-RH, un antagoniste de GPIIb/IIIa, un composé ayant une
- 10 activité similaire à un antagoniste de GPIIb/IIIa, l'érythropoïétine (EPO) ou un de ses analogues, les différents interférons  $\alpha$ , l'interféron  $\beta$  ou  $\gamma$ , la somatostatine, un dérivé de la somatostatine, un analogue de la somatostatine, l'insuline, une hormone de croissance (GH), un facteur libérateur d'hormone de croissance (GRF), un peptide libérateur d'hormone de croissance (GHRP), un facteur de
- 15 croissance épidermique (EGF), une hormone mélanocyte-stimulante (MSH), une hormone libératrice de thyrotropine (TRH) ou un de ses dérivés, une hormone stimulant la thyroïde (TSH), une hormone lutéinisante (LH), une hormone stimulant les follicules (FSH), une hormone parathyroïdienne (PTH) ou un de ses dérivés, un hydrochlorure de lysozyme, un peptide relié à l'hormone
- 20 parathyroïdienne (PTHrp), un fragment de peptide à N terminal (position 1—>34) de l'hormone PTH humaine, la vasopressine ou un de ses dérivés, l'oxytocine, la calcitonine, un dérivé de la calcitonine ayant une activité similaire à celle de la calcitonine, un peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), le glucagon, un peptide similaire au glucagon (GLP), la gastrine, un peptide libérateur de gastrine
- 25 (GRP), la sécrétine, la pancréozymine, la cholécystokinine, l'angiotensine, le lactogène du placenta humain, la gonadotropine chorionique humaine (HCG), l'enképhaline, un dérivé de l'enképhaline, le facteur stimulateur de colonies (CSF), l'endorphine, la kyotorphine, les interleukines, par exemple l'Interleukine 2, la tuftsine, la thymopoiétine, la thymosthymline, le facteur thymique humoral (THF),
- 30 le facteur thymique sérique (FTS), un dérivé du facteur thymique sérique (FTS), la thymosine, le facteur thymique X, le facteur de nécrose tumorale (TNF), la motiline, la bombésine ou un de ses dérivés, la prolactine, la neurotensine, la dynorphine, la caeruléine, la substance P, l'urokinase, l'asparaginase, la bradykinine, la kallikréine, le facteur de croissance nerveuse, un facteur de
- 35 coagulation sanguine, la polymixine B, la colistine, la gramicidine, la bacitracine, un peptide stimulant la synthèse protéique, un antagoniste de l'endothéline ou un de ses dérivés, un polypeptide intestinal vasoactif (VIP), l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) ou un de ses fragments, un facteur de croissance

dérivé des plaquettes (PDGF), une protéine morphogénétique osseuse (BMP), un polypeptide activant l'adénylatecyclase pituitaire (PACAP), le neuropeptide Y (NPY), le peptide YY (PYY), un polypeptide inhibiteur gastrique (GIP).

- 5      12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le peptide est choisi dans un groupe comprenant des sels de la somatostatine ou de ses analogues, en particulier l'acétate de lanréotide ou l'acétate d'octréotide, des sels de la triptoréline, en particulier l'acétate de triptoréline, des sels de la calcitonine ou de ses analogues, des sels d'analogues de l'hormone LH-RH, des sels des hormones GH, GRF, PTH ou du peptide PTHrp, et des analogues de ces derniers.
- 10      13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le peptide est l'acétate de triptoréline.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le peptide est l'acétate de lanréotide ou l'acétate d'octréotide.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/09 A61K38/31 A61K9/14 A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 595 760 A (CHERIF-CHEIKH ROLAND) 21 January 1997 cited in the application see column 1, line 43 - column 2, line 52 see column 3, line 26-38 see column 9, line 36 - column 11, line 38 see claims	1-14
A	WO 90 13285 A (ENZYTECH INC) 15 November 1990 see page 1, line 4-25 see page 3, line 3-10 see page 4, line 19 - page 5, line 32 see page 6, line 10-11 see claims 1,2	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 1999

Date of mailing of the international search report

28/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5595760	A	21-01-1997	AU 3398595 A	27-03-1996
			BR 9508687 A	02-06-1998
			CA 2198917 A	14-03-1996
			CN 1165479 A	19-11-1997
			EP 0779805 A	25-06-1997
			WO 9607398 A	14-03-1996
			JP 10508294 T	18-08-1998
<hr/>				
WO 9013285	A	15-11-1990	AT 99546 T	15-01-1994
			AU 620253 B	13-02-1992
			AU 5635990 A	29-11-1990
			CA 2030551 A,C	02-11-1990
			DE 69005800 D	17-02-1994
			DE 69005800 T	19-05-1994
			DK 432232 T	31-01-1994
			EP 0432232 A	19-06-1991
			ES 2062530 T	16-12-1994
			JP 7039339 B	01-05-1995
			JP 4500527 T	30-01-1992

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K38/09 A61K38/31 A61K9/14 A61K47/26

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 595 760 A (CHERIF-CHEIKH ROLAND) 21 janvier 1997 cité dans la demande voir colonne 1, ligne 43 - colonne 2, ligne 52 voir colonne 3, ligne 26-38 voir colonne 9, ligne 36 - colonne 11, ligne 38 voir revendications	1-14
A	WO 90 13285 A (ENZYTECH INC) 15 novembre 1990 voir page 1, ligne 4-25 voir page 3, ligne 3-10 voir page 4, ligne 19 - page 5, ligne 32 voir page 6, ligne 10-11 voir revendications 1,2	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 juin 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/06/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

La Gaetana, R

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 99/00667

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5595760 A	21-01-1997	AU 3398595 A	27-03-1996
		BR 9508687 A	02-06-1998
		CA 2198917 A	14-03-1996
		CN 1165479 A	19-11-1997
		EP 0779805 A	25-06-1997
		WO 9607398 A	14-03-1996
		JP 10508294 T	18-08-1998
WO 9013285 A	15-11-1990	AT 99546 T	15-01-1994
		AU 620253 B	13-02-1992
		AU 5635990 A	29-11-1990
		CA 2030551 A,C	02-11-1990
		DE 69005800 D	17-02-1994
		DE 69005800 T	19-05-1994
		DK 432232 T	31-01-1994
		EP 0432232 A	19-06-1991
		ES 2062530 T	16-12-1994
		JP 7039339 B	01-05-1995
		JP 4500527 T	30-01-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**